

## Paget extramammario: un caso clinico di Paget vulvare

M.G. ONESTI, P. FIORAMONTI, S. CARELLA, G. SPINELLI

**RIASSUNTO:** Paget extramammario: un caso clinico di Paget vulvare.

M.G. ONESTI, P. FIORAMONTI, S. CARELLA, G. SPINELLI

*Il Paget extramammario è una patologia rara che generalmente colpisce la popolazione in età senile. Si può localizzare prevalentemente al livello della cute in regione ascellare, perineale e perianale, vulvare nelle donne e peniena nell'uomo. Istologicamente è una neoplasia intraepiteliale, caratterizzata dalla presenza delle cellule di Paget come la sua controparte mammaria, che è spesso associata a carcinoma duttale invasivo sottostante ed è generalmente considerata d'origine ghiandolare (ghiandola mammaria sottostante) e/o duttale. Il Paget extramammario, invece, è associato ad un carcinoma invasivo sottostante solo nel 25% dei casi e la sua patogenesi è controversa. Le pazienti con morbo di Paget vulvare sono a rischio per una seconda neoplasia sincrona o metacrona: l'adenocarcinoma del colon-retto, in particolare per localizzazione perianale, il carcinoma della cervice uterina, dell'utero, dell'ovaio, della vagina, dell'epitelio transizionale dalla pelvi renale all'uretra ed il carcinoma mammario. Il morbo di Paget vulvare rappresenta un'entità clinica ben definita e la più frequente fra le forme extramammarie, costituendo circa l'1% di tutte le neoplasie vulvari. La diagnosi si basa sulla presenza delle cellule di Paget nel contesto dell'epitelio, facilmente identificate all'esame istologico. La terapia della VPD prevede un'ampia escissione locale con una profondità di resezione tale da interessare tutti gli annessi cutanei. Nei casi in cui sia istologicamente dimostrata l'associazione con un adenocarcinoma sottostante invasivo o sia presente invasione stromale, occorre integrare l'approccio chirurgico vulvare alla linfadenectomia inguino-femorale. Descriviamo il trattamento chirurgico di una paziente affetta da Paget vulvare, soffermandoci sul management clinico e i risultati ottenuti.*

**SUMMARY:** Vulvar Paget: a clinical case of vulvar Paget.

M.G. ONESTI, P. FIORAMONTI, S. CARELLA, G. SPINELLI

*Extramammary Paget's disease (EMPD) is a rare disease entity that generally affects elderly people. It involves the skin of the axilla, vulva in the female or penis and scrotum in the male and, sometimes, also the skin of the perianal and perineal region. Like its mammary counterpart, it is microscopically characterized by the presence of Paget cells. While mammary Paget's disease (MPD) is almost always associated with an underlying invasive ductal carcinoma and is generally accepted as being of underlying apocrine gland and/or ductal origin, EMPD is associated with an underlying invasive adenocarcinoma in only about 25% of cases and, consequently, its pathogenesis has been surrounded by speculation and controversy. Vulvar EMPD in approximately 25% of cases has been found to be associated with another prior or concomitant malignancy elsewhere in the body, especially carcinoma of the breast, colon, uterus, cervix, ovary and vagina.*

*Vulvar Paget's disease is the most frequent among the extramammary forms and it represents the 1% of the vulvar neoplasms. Its diagnosis is based on the presence of Paget cells in the context of epithelium, simply identified by the histological exam. The treatment for vulvar Paget's disease is wide and deep surgical excision. Inguinofemoral lymphadenectomy is added in the management of invasive neoplasms.*

*We describe the surgical treatment of a patient affected with vulvar Paget's disease and discuss the management of this disease and the obtained results.*

**KEY WORDS:** Paget extramammario - Paget vulvare.  
Extramammary Paget's disease - Vulvar Paget's disease.

## Introduzione

Il Paget extramammario è una patologia rara che generalmente colpisce la popolazione in età senile, soprattutto tra la sesta e settima decade di vita. Si può localizzare al livello della cute in regione ascellare, perineale, perianale, vulvare nelle donne e peniena nell'uomo.

mo. Istologicamente è una neoplasia intraepiteliale non squamosa, caratterizzata dalla presenza delle cellule di Paget come la sua controparte mammaria, che è di solito associata a carcinoma duttale invasivo sottostante ed è generalmente considerata d'origine ghiandolare (ghiandola mammaria sottostante) e/o duttale. Il Paget extramammario, invece, è associato ad un carcinoma invasivo sottostante solo nel 25% dei casi e la sua patogenesi è controversa. Il morbo di Paget vulvare (VPD) rappresenta un'entità clinica ben definita e la più frequente fra le forme extramammarie, costituendo circa l'1% di tutte le neoplasie vulvari. Le aree più colpite sono la cute delle grandi labbra e della regione perineale, aree ricche di ghiandole apocrine. Spesso si presenta con quadri clinici multiformi, facilmente confondibili con dermatosi e dermatiti, che inducono spesso a ricorrere a terapie mediche sintomatiche senza prelievo bioptico. La diagnosi si basa sulla presenza delle cellule di Paget nel contesto dell'epitelio, facilmente identificate all'esame istologico e con l'ausilio di reazioni istochimiche.

Le pazienti con VPD sono a rischio per una seconda neoplasia sincrona o metacrona (1, 2): l'adenocarcinoma del colon-retto, in particolare per localizzazione perianale, il carcinoma della cervice uterina, dell'utero, dell'ovaio, della vagina, dell'epitelio transizionale della pelvi renale all'uretra ed il carcinoma mammario. In letteratura si riscontrano differenti percentuali di associazione con queste neoplasie, oscillanti tra lo 0 e il 50%.

La terapia della VPD prevede un'ampia escissione locale con una profondità di resezione tale da interessare tutti gli annessi cutanei. Nei casi in cui sia istologicamente dimostrata l'associazione con un adenocarcinoma sottostante invasivo o sia presente invasione stromale, occorre integrare l'approccio chirurgico vulvare alla linfoadenectomia inguino-femorale. Il nostro scopo è quello di descrivere un caso clinico di Paget vulvare, il suo trattamento chirurgico e di documentare i risultati soddisfacenti ottenuti a distanza dall'intervento.

## Case report

Una donna di 61 anni giungeva alla nostra osservazione nel dicembre 2003, lamentando prurito vulvare da circa 4 anni. Precedentemente era stata sottoposta a trattamenti topici senza segni di guarigione. All'esame obiettivo della vagina erano presenti alcune aree eritematose con presenza di ipercheratosi al livello del grande labbro destro e della regione attorno al clitoride. In particolare le grandi labbra erano iperemiche e alla palpazione si apprezzavano due masse, una sul grande labbro destro di circa 2x3 cm e l'altra sul grande labbro di sinistra di circa 2x2 cm, entrambe con margini irrego-

lari e di consistenza duro-elastica. I linfonodi inguino-femorali alla palpazione non apparivano aumentati di volume. Una biopsia incisionale del grande labbro destro dimostrava che l'epidermide era ampiamente infiltrata da cellule di Paget, che non attraversavano la membrana basale, deponendo per carcinoma in situ. L'ecografia pelvica confermava il rilievo obiettivo di mancato interessamento linfonodale. Prima di procedere all'escissione del tumore, per delimitare l'area affetta da Paget vulvare e ricorrere quindi ad una tecnica chirurgica più conservativa, sono stati eseguiti 15 *punches* bioptici su due linee immaginarie concentriche comprendenti la lesione: una linea interna a circa 0,5 cm dalla zona clinicamente affetta dalla lesione e una linea esterna a circa 1 cm dall'interna. Sette biopsie sono state effettuate a livello della linea interna perilesionale e 8 sulla linea esterna. Dei 7 esami istologici eseguiti sulla linea adiacente la lesione, 5 risultavano positivi; mentre tutti quelli eseguiti lungo la linea esterna erano negativi. Per asportare il tumore *en block*, l'incisione chirurgica, quindi, è stata effettuata seguendo i limiti suggeriti dai *punches* bioptici della linea esterna; il tessuto perilesionale è stato ricostruito con un innesto dermo-epidermico a spessore parziale prelevato dalla regione inguinale sinistra. L'esame istologico estemporaneo dei margini confermava la completa escissione del tumore. Durante il follow-up a breve (6, 11 e 17 giorni) e medio (1, 2 e 3 mesi) termine si è potuto osservare un processo di cicatrizzazione favorevole senza segni clinici di infezione. Nel follow-up a tre anni la paziente non mostra segni di recidiva della neoplasia.

## Discussione

È possibile suddividere il Paget extramammario vulvare in varie forme, seguendo criteri clinico-chirurgici. L'adenocarcinoma in situ è caratterizzato da una membrana basale intatta e cellule di Paget localizzate solo al livello dell'epidermide. Il trattamento raccomandato in questo caso è l'escissione chirurgica, che deve essere ampia, con 2-3 mm di margine tissutale comprendente la cute e la mucosa oppure si può ricorrere ad una vulvectomia semplice. Alcuni Autori (3) descrivono l'utilizzo del laser CO2 per vaporizzare lesioni focali multiple, ma tale procedura non permette di eseguire un esame istologico. Nel morbo di Paget minimamente invasivo le cellule di Paget oltrepassano la membrana basale ed invadono il derma sottostante per meno di 1 mm, senza metastasi linfonodali. Questa forma è suscettibile di una completa e conservativa escissione senza dissezione linfonodale. Se la lesione invade lo stroma sottostante per più di 1 mm, è raccomandabile la vulvectomia completa e la dissezione

linfonodale omolaterale. Se il tumore si estende per più di 2 cm interessando la vulva e/o il perineo, uretra e ano, il trattamento è una vulvectomy completa con dissezione linfonodale bilaterale.

In letteratura (4) sono stati descritti casi di Paget vulvare trattati con chemioterapia, utilizzando la cosiddetta CAP: ciclofosfamide, adriamicina e cisplatino, ma senza ottenere risultati soddisfacenti. Il trattamento chirurgico è considerato nella maggior parte dei casi il trattamento elettivo, anche se gravato da un tasso di recidive di circa il 40%, dovuto alla natura multifocale della neoplasia e alla tendenza delle lesioni di estendersi oltre i margini clinicamente visibili e agli annessi. In letteratura si parla di altre possibili terapie tentate con escissione tramite Laser CO2 (3), Radioterapia (5), Chemioterapia (4,6), Fototerapia dinamica con acido delta aminolevulinico (7-9), Imiquimod (10, 11) e Terapie combinate (12), ma i risultati ottenuti a tutt'oggi sono disomogenei.

## Conclusioni

Una volta diagnosticato il morbo di Paget vulvare, deve essere sempre considerata l'associazione con la sua controparte mammaria o con altre neoplasie.

Tale patologia necessita, inoltre, di una continua sorveglianza clinica con colposcopia e biopsia delle lesioni sospette e di lunghi follow-up a distanza, di almeno 10 anni. Infine è bene diffidare di eventuali esami istologici negativi dal momento che tale patologia può manifestarsi in forma multicentrica.

Riteniamo che procedere mediante esami istologici estemporanei permetta di ridurre il rischio di recidiva e contemporaneamente di aumentare la probabilità di un risultato estetico soddisfacente, avendo ridotto al minimo l'area da ricostruire.

## Bibliografia

1. PIURA B, ZIRKIN HJ. *Vulvar Paget's disease with an underlying sweat gland adenocarcinoma*. *Dermatol Surg Oncol* 1988;14:533-7.
2. CHANDA JL. *Extramammary Paget's disease: prognosis and relationship to internal malignancy*. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:1009-14.
3. BECKER-WEGERICH PM, FRITSCH C, SCHULTE KW, MEGAHED M, NEUSE W, GOERZ G, STAHL W, RUZICKA T. *Carbon dioxide laser treatment of extramammary Paget's disease guided by photodynamic diagnosis*. *Br J Dermatol* 1998;138(1):169-72.
4. VOIGT H, BASSERMANN R, NATHRATH W. *Cytoreductive combination chemotherapy for regionally advanced unresectable extramammary Paget carcinoma*. *Cancer* 1992;70:704-8.
5. MORENO-ARIAS GA, CONILL C, SOLA-CASAS MA, MASCARO-GALY JM, GRIMALT R. *Radiotherapy for in situ extramammary Paget disease of the vulva*. *J Dermatolog Treat* 2003;14(2):119-23. Review.
6. BROWN RS, MCCORMACK M, LANKESTER KJ, SPITTLE MF. *Spontaneous apparent clinical resolution with histologic persistence of a case of extramammary Paget's disease: response to topical 5-fluorouracil*. *Cutis* 2000;66(6):454-5. No abstract available.
7. RASPAGLIESI F, FONTANELLI R, ROSSI G, DITTO A, SOLIMA E, HANOZET F, KUSAMURA S. *Photodynamic therapy using a methyl ester of 5-aminolevulinic acid in recurrent Paget's disease of the vulva: a pilot study*. *Gynecol Oncol* 2006;103(2):581-6. Epub 2006 Jun 21.
8. MIKASA K, WATANABE D, KONDO C, KOBAYASHI M, NAKASEKO H, YOKOO K, TAMADA Y, MATSUMOTO Y. *5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for the treatment of two patients with extramammary Paget's disease*. *J*



Fig. 1 - Pre-trattamento.



Fig. 2 - Post-trattamento.

- Dermatol. 2005;32(2):97-101.
9. ZAWISLAK AA, MCCARRON PA, MCCLUGGAGE WG, PRICE JH, DONNELLY RF, MCCLELLAND HR, DOBBS SP, WOOLFSON AD. *Successful photodynamic therapy of vulval Paget's disease using a novel patch-based delivery system containing 5-aminolevulinic acid.* BJOG. 2004;111(10):1143-5. No abstract available.
  10. QIAN Z, ZEITOUN NC, SHIEH S, HELM T, OSEROFF AR. *Successful treatment of extramammary Paget's disease with imiquimod.* J Drugs Dermatol. 2003;2(1):73-6.
  11. COHEN PR, SCHULZE KE, TSCHEN JA, HETHERINGTON GW, NELSON BR. *Treatment of extramammary Paget disease with topical imiquimod cream: case report and literature review.* South Med J. 2006;99(4):396-402. Review.
  12. EWING TL. *Paget's disease of the vulva treated by combined surgery and laser.* Gynecol Oncol. 1991;43(2):137-40.
-